

POSUDEK ŠKOLITELE

Student: Ing. Vladimír Finger

Název disertační práce: Syntéza derivátů purinu s potenciální antimykobakteriální aktivitou

Školitel: doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.

Konzultant: doc. PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.

Doktorské studium Ing. Vladimíra Fingera hodnotím jako velmi úspěšné, student získal a jako hlavní řešitel i splnil projekt grantové soutěže START, zapojil se jako člen týmu do dalších projektů školitele a konzultanta, úspěšně absolvoval půlroční stáž na Kings College London a výsledky své práce zabývající se vývojem a studiem vztahů mezi strukturou a antimykobakteriální aktivitou potenciálních antituberkulotik publikoval ve formě dvou prvoautorských publikací v předním medicíně chemickém časopise European Journal of Medicinal Chemistry, navíc je původcem jednoho českého patentu a jedné patentové přihlášky. Během svého studia se Ing. Finger vyprofiloval v samostatného, kreativního a schopného vědce, který umí racionálně formulovat hypotézy a cíle své práce a následně je úspěšně ověřovat a řešit. Kromě práce na vývoji antiTB látek se zapojil do řešení dalších témat, což jen podtrhuje jeho schopnosti a vysoké nasazení.

Vzhledem k tomu, že Ing. Finger pracoval většinu svého studia pod přímým dohledem konzultanta doc. Korábečného, připojuji i jeho detailní posudek:

Ing. Vladimír Finger zahájil své postgraduální studium v roce 2019 na Katedře organické a bioorganické chemie Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v doktorském studijním programu Bioorganické chemie. Téma disertační práce „Syntéza derivátů purinu s potenciální antimykobakteriální aktivitou“ se řadí mezi dlouhodobě etablované výzkumné aktivity katedry s aplikací tradičních přístupů z oblasti medicíně chemie. Student tak měl svou startovní pozici snazší, mohl se opřít o předchozí vědecké poznatky a zkušenosti pracovníků katedry. Navíc měl za sebou náročné studium na Fakultě chemicko-technologické v Pardubicích (studijní program Organická chemie), které mu poskytlo dostatečné znalosti v oblasti chemické syntézy, z kterých i v průběhu doktorského studia bohatě čerpal.

*Cílem disertační práce (DP) studenta Ing. Vladimíra Fingera bylo vyvinout, optimalizovat a pochopit vztah mezi strukturou a účinkem u zcela nové skupiny antituberkuloticky účinných sloučenin na bázi purinu, které byly identifikovány firmou Eli Lilly na základě rozsáhlého screeningu interní knihovny sloučenin Centra biomedicínského výzkumu (FNHK). Za tímto účelem student implementoval celou škálu strukturních obměn v nejrůznějších částech předlohy molekuly s označením K1297. Výsledkem bylo 56 zcela nových sloučenin, u několika z nich se podařilo aktivitu oproti hit-struktuře vylepšit. Za velmi důležité považuji i fakt, že aktivita vůči multilékově-rezistentním kmenům *M. tuberculosis* zůstala prakticky totožná jako vůči lékově-citlivému kmenu *M.tb. H37Rv*. Studentova práce spočívala nejen v přípravě těchto sloučenin, ale i zavádění celé řady dalších metodik souvisejících s výzkumem nových antituberkulotik. Tento podnět ze strany studenta vedl např. k zavedení testování kardiotoxicity (ovlivněním *hERG* genu, který kóduje expresi draslíkových kanálů, které velmi často zapříčiňují kardiotoxicitu), testování vlivu na jednotlivé isoformy cytochromu P450, testování antiproliferativních vlastností po 72h expozici sloučenin ad.*

V návaznosti na úvodní sérii sloučenin byla studentem realizována příprava tzv. „deazapurinové“ větve, v které byl velký předpoklad o zachování aktivity za současné aplikace přímočařejší chemické cesty vedoucí k těmto derivátům. Zákonitosti, které platily u předešlé série, nebylo možno spolehlivě uplatnit

i na tuto novou sérii sloučenin; student musel definovat nové vztahy mezi strukturou a účinkem. Z mého pohledu se student vypořádal velmi dobře s novou výzvou, vyvinul nové a velmi účinné deriváty, z nichž zejména derivát s označením K2653 představuje vysoce účinné antituberkulotikum, které si zachovává aktivitu i vůči multilékově-rezistentním kmenům.

Nad rámec disertační práce se student aktivně podílel i v dalších medicínálně-chemických oblastech. Stručným výčtem lze zmínit problematiku dekontaminací nervově paralytických látek, kde student přispěl návrhem nových sloučenin vyznačujících se vysokou schopností dekontaminace NPL. Z dalších lze jmenovat návrh a vývoj nových sloučenin pro detekci nervově paralytických látek, nových reaktivátorů cholinesteras jako kauzálních antidot proti otravám nervově paralytickými látkami, sloučenin s afinitou k různým NMDA receptorovým podjednotkám, inhibitorů monoaminoxidas proti neurodegenerativním onemocněním, vysoce účinných a selektivních inhibitorů butyrylcholinesterasy, nových antibakteriálních sloučenin, inhibitorů efluxních pump jako sloučenin použitelných ke snížení fenoménu antibiotické rezistence a mnoho dalšího. Řada těchto aktivit studenta podložená pilotními daty vedla k podání projektů v rámci nejrůznějších výzev (OPSEC, GAČR, AZV aj.). Z výše uvedeného výčtu mohu konstatovat, že Ing. Vladimír Finger je na poměry dnešní doby s obvyklým profilováním vědeckých osobností do jedné zájmové oblasti, osobností s renesančním rozhledem.

Ing. Vladimír Finger shrnul své dosavadní úsilí k vypracování DP obohacující širokou vědeckou komunitu o celou řadu nových poznatků zejména ve vztahu vývoje nových skupin antituberkulotik. Tyto práce se staly podkladem pro další skupiny nových, potenciálních antituberkulotik, které jsou na pracovištích školitele i konzultanta nadále ve spolupráci rozvíjeny.

Student se rovněž věnoval prezentaci dosažených výsledků v řadě tuzemských či zahraničních konferencí ať již formou posterů nebo orálních prezentací. Svůj vědecký potenciál si rozšířil půlroční stáží ve vědecké skupině Dr. Daniela Castagnola na prestižní King's College v Londýně.

Výsledky shrnuté v disertační práci nelze zhodnotit jinak než nadstandardně. Ty se staly podkladem pro jednu původní práci v časopise s IF (D1), kde student figuruje jako hlavní autor mezinárodně uznávaného řešitelského kolektivu a rovněž další prvoautorskou řešeršní práci ve stejném časopise s IF. Nutno podotknout, že toto číslo není ani zdaleka finální ve fázi kompozice je celá řada dalších prací, do kterých student přispěl svými poznatky. V portfoliu studenta se rovněž objevují dvě tuzemské patentové přihlášky. Za důležité je potřeba i zmínit vědecko-výzkumné projekty, na kterých se student aktivně podílí (2x AZV, 1x START).

Ing. Vladimír Finger splnil v průběhu doktorského studia všechny zadané cíle a jasně prokázal svou vědecko-výzkumnou práci a publikační aktivitou předpoklady pro úspěšnou obhajobu DP, která plně odpovídá zadání. Podle mě nic nebrání tomu, aby student nyní řádně ukončil své studium DSP Bioorganická chemie obhajobou disertační práce.

Jako školitel se s posudkem konzultanta plně ztotožňuji a jednoznačně doporučuji disertační práci Ing. Fingera k obhajobě.

V Hradci Králové, 19.3.2024

doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.